

551, 03f

(12) DEMANDE INTERNATIONALE PUBLIÉE EN VERTU DU TRAITÉ DE COOPÉRATION
EN MATIÈRE DE BREVETS (PCT)

(19) Organisation Mondiale de la Propriété
Intellectuelle
Bureau international



(43) Date de la publication internationale
14 octobre 2004 (14.10.2004)

PCT

(10) Numéro de publication internationale
WO 2004/087702 A2

(51) Classification internationale des brevets⁷ :

C07D 471/04

(74) Mandataires : L'HELGOUALCH, Jean etc.; 109, boulevard Haussmann, F-75008 Paris (FR).

(21) Numéro de la demande internationale :

PCT/FR2004/000778

(81) États désignés (*sauf indication contraire, pour tout titre de protection nationale disponible*) : AE, AG, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX, MZ, NA, NI, NO, NZ, OM, PG, PH, PL, PT, RO, RU, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SY, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, YU, ZA, ZM, ZW.

(30) Données relatives à la priorité :

0303914 28 mars 2003 (28.03.2003) FR
0314679 15 décembre 2003 (15.12.2003) FR

(84) États désignés (*sauf indication contraire, pour tout titre de protection régionale disponible*) : ARIPO (BW, GH, GM, KE, LS, MW, MZ, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), eurasien (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), européen (AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HU, IE, IT, LU, MC, NL, PL, PT, RO, SE, SI, SK, TR), OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

(71) Déposant (*pour tous les États désignés sauf US*) : SIDEM PHARMA [LU/LU]; 63, rue de Rollingergreund, L-L2441 LUXEMBOURG (LU).

Publiée :

— sans rapport de recherche internationale, sera republiée dès réception de ce rapport

En ce qui concerne les codes à deux lettres et autres abréviations, se référer aux "Notes explicatives relatives aux codes et abréviations" figurant au début de chaque numéro ordinaire de la Gazette du PCT.

(54) Title: METHOD FOR THE ENANTIOSELECTIVE PREPARATION OF SULPHOXIDE DERIVATIVES

(54) Titre : PROCEDE DE PREPARATION ENANTIOSELECTIVE DE DERIVES DE SULFOXYDES.

(57) Abstract: The invention relates to a method for the enantioselective preparation of substituted sulphoxide derivatives. The method comprises carrying out an enantioselective oxidation of a sulphide of general formula (I): A - CH₂ - S - B (I), where A = a variously-substituted pyridyl nucleus and B = a heterocyclic group with a benzimidazole or imidazopyridyl nucleus, by means of an oxidising agent in the presence of a catalyst based on tungsten or vanadium and a chiral ligand, followed, where necessary, by salt formation with a base to give the sulphoxide: A - CH₂ - SO - B (Ia). The above is of application to the enantioselective preparation of compounds such as the enantiomers of tenatoprazole and other comparable sulphoxides.

(57) Abrégé : L'invention concerne un procédé de préparation énantiométrique de dérivés substitués de sulfoxydes. Le procédé consiste à effectuer une oxydation énantiométrique d'un sulfure de formule générale (I) ci-après A - CH₂ - S - B (I) dans laquelle A est un noyau pyridyle diversement substitué et B un reste hétérocyclique comportant un noyau benzimidazole ou imidazopyridyle, au moyen d'un agent oxydant en présence d'un catalyseur et d'une base de tungstène ou de vanadium et d'un ligand chirale, suivie le cas échéant d'une salification par une base, pour obtenir le sulfoxyde A - CH₂ - SO - B (Ia). Application ; la préparation énantiométrique de composés tels que les énantiomères du ténozoprazole et d'autres sulfoxydes comparables.

WO 2004/087702 A2

**PROCEDE DE PREPARATION ENANTIOSELECTIVE
DE DERIVES DE SULFOXYDES.**

La présente invention concerne un procédé de préparation énantiométrique de dérivés substitués de sulfoxydes, et plus particulièrement un procédé de préparation énantiométrique de composés tels que les énantiomères du ténatoprazole et 5 d'autres sulfoxydes comparables.

On connaît divers dérivés de sulfoxydes, et notamment des pyridinyl-méthyl-sulfinyl benzimidazoles, utiles en thérapeutiques comme médicaments présentant des propriétés inhibitrices de la pompe à protons, c'est-à-dire des médicaments qui 10 inhibent la sécrétion d'acide gastrique et sont utiles pour le traitement des ulcères gastriques et duodénaux. Le premier dérivé connu de la série des inhibiteurs de la pompe à protons est l'oméprazole, ou 5-méthoxy-2-[(4-méthoxy-3,5-diméthyl-2-pyridinyl)méthyl]sulfinyl]-1H-benzimidazole décrit dans le 15 brevet EP 001.529, qui possède des propriétés inhibitrices de la sécrétion acide gastrique, et est largement utilisé comme anti-ulcéreux en thérapeutique humaine. D'autres dérivés du benzimidazole à structure similaires sont connus sous leurs noms génériques, par exemple le rabéprazole, le pantoprazole, 20 le lansoprazole, qui présentent tous une analogie structuelle, et se rattachent au groupe des pyridinyl-méthyl-sulfinyl-benzimidazoles.

Le ténatoprazole, c'est-à-dire la 5-méthoxy-2-[(4-méthoxy-3,5-diméthyl-2-pyridyl)méthyl]sulfinyl]imidazo[4,5-b]pyridine, est décrit dans le brevet EP 254.588. Il fait aussi partie des médicaments considérés comme des inhibiteurs de la pompe à protons, et il peut également être utilisé dans le traitement du reflux gastro-oesophagien, des hémorragies digestives et des dyspepsies.

30 Tous ces composés sont des sulfoxydes présentant une asymétrie au niveau de l'atome de soufre et peuvent donc se présenter sous forme de mélange racémique de deux énantiomères. Il peut être utile de les séparer sélectivement sous

la forme de l'un ou l'autre des deux énantiomères ayant les configurations *R* et *S*, ou (+) ou (-), respectivement, dont les propriétés spécifiques peuvent être sensiblement différentes.

Divers procédés ont été décrits dans la littérature scientifique pour préparer de manière sélective ou prépondérante l'un ou l'autre des énantiomères de ces sulfoxydes, en particulier l'oméprazole et son énantiomère de configuration *S*, l'ésoméprazole, ainsi que ses sels tels que le sel de sodium ou de magnésium.

Ainsi, le brevet EP 652.872 décrit un procédé de préparation du sel de magnésium de l'énantiomère (-) de l'oméprazole par l'intermédiaire de l'ester comportant un groupe acyloxyméthyle chiral, séparation des diastéréoisomères et solvolysé dans une solution alcaline. Le brevet US 5.776.765 décrit un procédé utilisant la bioréduction stéréosélective du mélange racémique du sulfoxyde en sulfure correspondant, au moyen d'un micro-organisme comprenant une DMSO réductase, permettant d'obtenir un mélange fortement enrichi en énantiomère (-) par rapport à l'énantiomère (+). Le brevet US 5.948.789 concerne la préparation énantiosélective de sulfoxydes, et plus particulièrement de l'énantiomère (-) de l'oméprazole ou de ses sels de sodium, par oxydation du sulfure correspondant par un hydroperoxyde en présence d'un complexe de titane et d'un ligand chiral. Le procédé décrit dans ce brevet permet d'obtenir un mélange enrichi en l'un ou l'autre des énantiomères (-) et (+), selon le ligand utilisé.

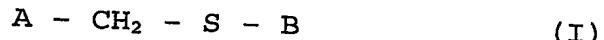
Les travaux effectués par la demanderesse ont permis de montrer que l'on peut obtenir de manière énantiosélective des énantiomères de dérivés de sulfoxydes, et en particulier du ténatoprazole, dans de bonnes conditions de rendement et de pureté, par oxydation énantiosélective du sulfure correspondant en présence d'un catalyseur spécifique à base de tungstène ou de vanadium.

La présente invention a donc pour objet un procédé de préparation énantiosélective de dérivés de sulfoxydes possédant une asymétrie au niveau de l'atome de soufre, procurant

l'un ou l'autre des énantiomères avec une bonne pureté et un rendement satisfaisant.

L'invention a tout particulièrement pour objet un procédé de préparation procurant de manière sensiblement énantiométrie sélective l'énantiomère (-) et l'énantiomère (+) du ténatoprazole. L'expression "de manière sensiblement énantiométrie sélective" utilisée ici signifie que l'on obtient l'énantiomère voulu de manière sélective ou en quantité prédominante par rapport à l'autre énantiomère.

Conformément au procédé de l'invention, on effectue une oxydation énantiométrie sélective d'un sulfure de formule générale (I) ci-après



dans laquelle A est un noyau pyridyle diversement substitué et B un reste hétérocyclique comportant un noyau benzimidazole ou imidazo-pyridyle,

au moyen d'un agent oxydant en présence d'un catalyseur à base de tungstène ou de vanadium et d'un ligand chirale, suivie le cas échéant d'une salification par une base.

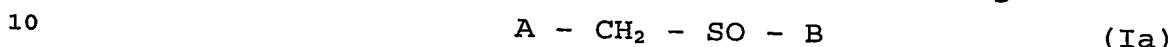
Dans la formule générale (I) ci-dessus, A représente de préférence un groupe pyridyle ou un groupe pyridyle portant un ou plusieurs substituants choisis parmi les groupes alkyle linéaire ou ramifié de 1 à 6 atomes de carbone, alcoxy linéaire ou ramifié de 1 à 6 atomes de carbone, méthyle ou éthyle substitué par un ou plusieurs atomes d'halogène, amino, alkylamino ou dialkylamino où la partie alkyle, linéaire ou ramifiée, comporte 1 à 5 atomes de carbone ; B représente un hétérocycle choisi parmi les groupes benzimidazole ou imidazo-[4,5-b]-pyridyle, substitués le cas échéant par un ou plusieurs groupes alkyle linéaire ou ramifié de 1 à 6 atomes de carbone, alcoxy linéaire ou ramifié de 1 à 6 atomes de carbone, et de préférence substitués sur un ou plusieurs carbones par un groupe méthyle, éthyle, méthoxy ou trihalogénométhyle.

Dans la formule générale (I) ci-dessus, A est de préférence un groupe 2-pyridyle substitué par un ou plusieurs

groupes méthyle, éthyle, méthoxy ou trifluorométhyle, et plus particulièrement un groupe 4-méthoxy-3,5-diméthyl-2-pyridyle. B est de préférence un groupe 5-méthoxy-1H-benzimidazolyde ou 5-méthoxy-imidazo-[4,5-b]-pyridyle.

5 Le sulfure de formule (I) ci-dessus est un produit connu qui peut être préparé par diverses méthodes décrites dans la littérature, et par exemple par les méthodes décrites dans les brevets EP 254.588 et EP 103.553.

On obtient ainsi un sulfoxyde de formule générale



dans laquelle A et B ont les définitions ci-dessus.

L'oxydant utilisé dans le procédé de l'invention est de préférence un peroxyde, et par exemple l'eau oxygénée, ou un hydroperoxyde, par exemple l'hydroperoxyde de cumène ou de 15 tertiobutyle. Suivant une forme avantageuse de réalisation, on utilise une eau oxygénée à concentration élevée, par exemple supérieure à 30% ou une eau oxygénée complexée par l'urée (UHP : urea hydrogen peroxide $\text{H}_2\text{NCONH}_2 \cdot \text{H}_2\text{O}_2$), ci-après également dénommée « UHP ».

20 Le catalyseur à base de tungstène ou de vanadium est un élément essentiel du procédé de l'invention, qui permet de favoriser la réaction et d'obtenir le dérivé voulu avec un bon rendement. Suivant l'invention, on utilise de préférence un catalyseur tel qu'un complexe d'oxo-vanadium (V), par exemple 25 préparé à partir de l'acétylacétonate de vanadium $\text{VO}(\text{acac})_2$, ou encore un dérivé de tungstène, par exemple préparé à partir du trioxyde de tungstène WO_3 . De tels catalyseurs sont disponibles dans le commerce. On peut également utiliser un complexe préparé à partir de sulfate de vanadium VOSO_4 .

30 Le choix du ligand constitue un autre élément caractéristique de l'invention car c'est un inducteur de chiralité ; il permet d'orienter sélectivement la réaction vers l'énanthiomère voulu.

Dans de cadre de la présente invention, dans le cas d'un 35 catalyseur à base de vanadium, le ligand est de préférence tridenté.

Le ligand peut avantageusement être représenté par la formule générale (II) suivante :



où R est un atome d'hydrogène ou un groupe alkyle linéaire ou ramifié de 1 à 6 atomes de carbone ou un groupe aryle ou hétéroaryle ;

R_1 à R_4 , identiques ou différents, représentent un groupe alkyle linéaire ou ramifié de 1 à 6 atomes de carbone pouvant éventuellement être interrompu par un hétéroatome tel que le soufre, l'azote et l'oxygène et/ou être substitué par un groupe amino ; un groupe aryle ; un groupe arylalkyle ; un groupe alcoxycarbonyle ; un groupe hétéroaryl ou un hétérocycle ; un groupe hétéroarylalkyle ou un groupe hétérocyclalkyle, avec la réserve que R_1 n'est pas identique à R_2 , et/ou R_3 n'est pas identique à R_4 , de telle sorte que le ligand possède un, ou deux centres d'asymétrie ;

R_1 et R_2 peuvent représenter ensemble une fonction carbonyle $\text{C}=\text{O}$;

R_1 et R_3 , ou R_2 et R_4 , peuvent former ensemble un cycle carboné de 5 ou 6 atomes de carbone ou un système bicyclique à 9 ou 10 atomes de carbone dont l'un des cycles peut être aromatique ;

De même, R_4 et R_5 peuvent former avec l'atome d'azote, un hétérocycle à 5 ou 6 chaînons ;

R_5 et R_6 , identiques ou différents, représentent un groupe alkyle linéaire ou ramifié de 1 à 6 atomes de carbone ou un cycle carboné comportant 5 ou 6 chaînons, ou forment un hétérocycle avec l'atome d'azote auquel ils sont rattachés, ou

R_5 et R_6 représentent ensemble avec l'azote une double liaison $-\text{N}=\text{CHAR}$ où Ar est un groupe aryle pouvant comporter de 1 à 3 substituants, portant de préférence un groupe hydroxyle.

De préférence, Ar est un groupe 2'-hydroxyphényle éventuellement substitué sur le groupe aryle.

De préférence R_1 et R_3 , ou R_2 et R_4 , représentent un atome d'hydrogène, tandis que R_2 et R_4 , ou R_1 et R_3 , respectivement, sont, indépendamment les uns des autres, des groupes alkyle

linéaire ou ramifié de 1 à 6 atomes de carbone, un groupe aryle ou forment ensemble un cycle carboné de 5 ou 6 atomes de carbone ou un système bicyclique à 9 ou 10 atomes de carbone dont l'un des cycles peut être aromatique.

5 Dans le cadre de la présente invention :

- un « groupe aryle » signifie de préférence un système mono- ou polycyclique possédant un ou plusieurs noyaux aromatiques parmi lesquels on peut citer le groupe phényle, le groupe naphtyle, le groupe tétrahydronaphtyle, le groupe 10 indanyle et le groupe binaphtyle. Le groupe aryle peut être substitué par 1 à 3 substituants choisis indépendamment les uns des autres parmi un groupe hydroxyle, un groupe alkyle linéaire ou ramifié comportant de 1 à 4 atomes de carbone tel que le méthyle, l'éthyle, le propyle ou de préférence le tert-butyle, un groupe nitro, un groupe (C_1-C_4)alcoxy et un atome 15 d'halogène, tel que le chlore, le brome ou l'iode,

- un « groupe arylalkyle » signifie de préférence un groupe aryle lié à un groupe alkyle comportant de 1 à 4 atomes de carbone,

20 - un « groupe alcoxycarbonyle » signifie de préférence un groupe alcoxy comportant de 1 à 4 atomes de carbone lié à un groupe carbonyle, tel que le groupe méthoxycarbonyle,

- un « groupe hétéroaryle » signifie de préférence un groupe aryle comportant de 1 à 3 hétéroatomes, tels que 25 l'azote, le soufre ou l'oxygène, et comme tel groupe hétéroaryle on peut citer le pyridyle, le pyrazinyle, le pyridazinyle, le quinolyle, l'isoquinolyle, etc,

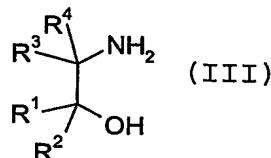
- un « hétérocycle » ou « groupe hétérocyclique » signifie de préférence un cycle à 5 ou 6 chaînons contenant de 1 à 30 3 hétéroatomes tels que le soufre, l'azote et l'oxygène. Cette définition contient également les bicycles où un groupe hétérocyclique tel que précédemment défini est fusionné avec un groupe phényle, un groupe cyclohexane ou un autre hétérocycle. Parmi les groupes hétérocycliques on peut citer 35 l'imidazolyle, l'indolyle, l'isoxazolyle, le furyle, le pyrazolyle, le thiényle, etc,

- un groupe « hétéroarylalkyle » signifie de préférence un groupe hétéroaryle lié à un groupe alkyle comportant de 1 à 4 atomes de carbone, de préférence le méthyle,

5 - un « groupe hétérocyclalkyle » signifie de préférence un groupe hétérocyclique lié à un groupe alkyle comportant de 1 à 4 atomes de carbone, de préférence le méthyle, tel que le 4-imidazolylméthyle.

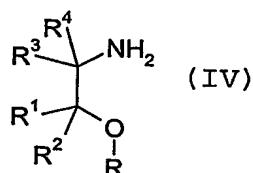
Plus particulièrement, le ligand de formule (II) peut être notamment un dérivé:

- d'un amino-alcool de formule (III)



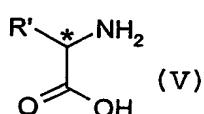
20 dans laquelle R_1 , R_2 , R_3 et R_4 sont tels que précédemment définis. Parmi les amino-alcools de formule (III) on peut notamment citer le L- (*S*-(+)-) ou D-valinol (*R*-(-)-2-amino-3-méthyl-1-butanol), le R-tert-leucinol (*R*-(-)-2-amino-3,3-diméthyl-1-butanol) le S-tert-leucinol (*S*-(+)-2-amino-3,3-diméthyl-1-butanol), et le (1*S*,2*R*)-(-)- ou (1*R*,2*S*)-(+)-1-amino-2-indanol,

25 - d'un amino-éther de formule (IV)



dans laquelle R , R_1 , R_2 , R_3 et R_4 sont tels que précédemment définis.

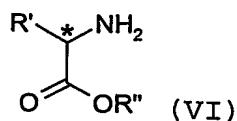
40 - d'un acide aminé de formule (V)



50 dans laquelle R' prend la définition de R_3 ou R_4 telle que précédemment donnée. Parmi les acides aminés de formule (V) on peut notamment citer la L-valine ou D-valine, la L-phénylalanine ou D-phénylalanine, la L-méthionine ou D-méthionine,

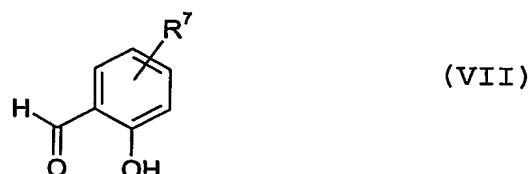
la L-histidine ou D-histidine et la L-lysine ou D-lysine.

- d'un amino-ester de formule (VI)



10 dans laquelle R' prend la définition de R₃ ou R₄ telle que précédemment donnée et R'' prend la définition de R.

De préférence, pour obtenir des ligands particulièrement avantageux, à savoir des bases de Schiff, on fait réagir ces amino-alcool, amino-éther, acide aminé et amino-ester respectivement de formules (III), (IV), (V) et (VI) avec un aldéhyde de l'acide salicylique, de formule (VII)



25 dans laquelle R₇ représente 1 à 2 substituants choisis indépendamment les uns des autres parmi un groupe hydroxyle, un groupe alkyle linéaire ou ramifié comportant de 1 à 4 atomes de carbone tel que le méthyle, l'éthyle, le propyle ou de préférence le tert-butyle, un groupe nitro, un groupe (C₁-C₄)alcoxy et un atome d'halogène, tel que le chlore, le bromé ou l'iode.

Dans le cadre de la présente invention, on préfère tout particulièrement les ligands de formule (II), dérivés d'un amino-alcool de formule (III), pour lesquels

35 R₅ et R₆ représentent ensemble avec l'azote une double liaison -N=CHAR où Ar est un groupe aryle comportant de 1 à 3 substituants et au moins un groupe hydroxyle, Ar étant de préférence un groupe phényle,

R₁ et R₃, ou R₂ et R₄, représentent un atome d'hydrogène, 40 tandis que R₂ et R₄, ou R₁ et R₃, respectivement, sont, indépendamment les uns des autres, des groupes alkyle linéaire ou ramifié de 1 à 6 atomes de carbone, de préférence un groupe

tert-butyle ou forment ensemble un cycle carboné de 5 ou 6 atomes de carbone ou un système bicyclique à 9 ou 10 atomes de carbone dont l'un des cycles peut être aromatique, de préférence l'indanyle.

5 Suivant la présente invention, on peut choisir avantageusement un ligand en fonction du catalyseur utilisé, et par exemple dans le cas du tungstène, on peut utiliser selon l'énanthiomère recherché un ligand :

10 - appartenant à la famille des alcaloïdes de quinquina tel que la quinine, la quinidine, la dihydroquinidine (DHQD) ou la dihydroquinine (DHQ),

15 - dérivé d'alcaloïdes de quinquina tel que le 2,5-diphényl-4,6-pyridinediyl diéther d'hydroquinine $(DHQ)_2\text{-PYR}$ ou le 2,5-diphényl-4,6-pyridinediyl diéther d'hydroquinidine $(DHQD)_2\text{-PYR}$.

Dans le cas d'un catalyseur à base de vanadium, on utilise de préférence un ligand représenté par la formule (II) ci-dessus comportant un substituant sur l'azote, et par exemple une base de Schiff dérivée d'un aldéhyde salicylique 20 substitué et d'un amino-alcool chiral.

D'une façon générale, on utilise de préférence, dans le cas d'un catalyseur à base de vanadium pris sous forme d'acétylacétonate de vanadium, un ligand dérivé d'un amino-alcool ou d'un amino-éther respectivement de formule (III) ou 25 (IV) définie ci-dessus. A l'inverse, on utilise de préférence dans le cas d'un catalyseur à base de vanadium pris sous forme de sulfate de vanadium, un ligand dérivé d'un acide aminé ou d'un amino-ester respectivement de formule (V) ou (VI) telle que définie ci-dessus.

30 Ainsi dans le cas d'un catalyseur à base de vanadium, pris de préférence sous forme d'acétylacétonate de vanadium, les ligands 2,4-di-tert-butyl-6-[1-R-hydroxyméthyl-2-méthyl-propylimino]-méthyl-phénol et son isomère le 2,4-di-tert-butyl-6-[1-S-hydroxyméthyl-2-méthyl-propylimino]-méthyl-phénol qui permettent d'orienter sélectivement la réaction vers l'énanthiomère voulu, sont tout particulièrement préférés

Ainsi, l'utilisation du 2,4-di-*tert*-butyl-6-[1-*R*-hydroxy-méthyl-2-méthyl-propylimino)-méthyl]-phénol permet d'orienter sélectivement la réaction d'oxydation de la 5-méthoxy-2-[[4-méthoxy-3,5-diméthyl-2-pyridyl)méthyl]thio]imidazo[4,5-b]pyridine, pour obtenir sélectivement le *S*-ténatoprazole, comme indiqué ci-après.

De même, toujours dans le cas d'un catalyseur à base de vanadium, pris de préférence sous forme d'acétylacétonate de vanadium, le ligand (1*R*, 2*S*)-1-[2-hydroxy-3,5-di-*tert*-butylbenzylidene)-amino]-indan-2-ol, dérivé de l'amino-indanol à titre d'amino-alcool, est tout particulièrement préféré. Ainsi, l'utilisation de ce ligand permet d'orienter sélectivement la réaction d'oxydation de la 5-méthoxy-2-[[4-méthoxy-3,5-diméthyl-2-pyridyl)méthyl]thio]imidazo[4,5-b]pyridine, pour obtenir sélectivement le *S*-ténatoprazole, comme indiqué ci-après.

Dans les conditions opératoires, le ligand, de préférence tridenté, forme avec le catalyseur métallique un complexe asymétrique où le métal est oxydé par l'oxydant.

Suivant une forme de mise en œuvre du procédé de l'invention, la réaction peut être effectuée dans un solvant, et de préférence dans un mélange de solvants, en milieu neutre ou faiblement basique, en choisissant un solvant spécifique du sulfure et un solvant spécifique du ligand, choisis dans le groupe constitué par le méthanol, le tétrahydrofurane, le dichlorométhane, l'acetonitrile, le toluène, l'acétone, le chloroforme, le DMF (diméthylformamide) ou la NMP (*N*-méthyl-pyrrolidinone), isolément ou en mélange. La base utilisée le cas échéant peut être une amine tertiaire telle que la pyridine, la di-isopropyléthylamine ou la triéthylamine.

Suivant une variante, le procédé peut être mis en œuvre sans addition d'une base, mais il est préférable d'éviter de travailler en milieu acide qui pourrait entraîner une dégradation du produit final.

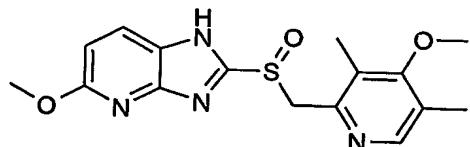
Il est tout particulièrement avantageux, suivant l'invention, d'utiliser le catalyseur à base de vanadium et le ligand

en solution dans l'acétonitrile, tandis que le sulfure est en solution dans un solvant chloré tel que le dichlorométhane, la NMP ou encore l'acétone et de réunir les deux solutions, puis de faire agir l'oxydant.

5 La réaction d'oxydation s'effectue aisément à froid ou à température ambiante. Il peut être plus avantageux d'effectuer la réaction à une température comprise entre 0 et 10°C et de préférence d'environ 4 à 5°C pour favoriser l'énanthiosélectivité.

10 Le procédé de l'invention est particulièrement avantageux dans la mesure où l'oxydant et le catalyseur sont largement disponibles dans le commerce, peu coûteux et d'utilisation aisée. De plus, le catalyseur peut être utilisé efficacement en très faible quantité. Le rendement obtenu en énanthiomère 15 est excellent, et, de plus, le catalyseur et le ligand peuvent généralement être recyclés dans de bonnes conditions sans perte de l'excès énanthiomérique.

20 Le procédé de la présente invention est tout particulièrement avantageux dans le cas de la préparation des énanthiomères du ténatoprazole qui peut être représenté par la formule générale suivante :



Ainsi, par exemple, suivant le procédé de l'invention, on peut effectuer avantageusement une oxydation énanthiosélective 25 de la 5-méthoxy-2-[(4-méthoxy-3,5-diméthyl-2-pyridyl)méthyl]-thio]imidazo[4,5-b]pyridine par l'eau oxygénée en présence de trioxyde de tungstène et de (DHQD)₂-PYR, pour obtenir la (-)-5-méthoxy-2-[(4-méthoxy-3,5-diméthyl-2-pyridyl)méthyl]sulfi-nyl]imidazo[4,5-b]pyridine.

30 Plus particulièrement, on a constaté que l'oxydation du sulfure ci-dessus permettait d'obtenir l'énanthiomère (-), de configuration *S*, dans d'excellentes conditions de pureté et de rendement si on utilisait un catalyseur à base de vanadium associé à un ligand constitué par le 2,4-di-*tert*-butyl-6-[1-*R*-

hydroxyméthyl-2-méthyl-propylimino)-méthyl]-phénol ou le (1*R*,
2*S*)-1-[2-hydroxy-3,5-di-tert-butyl-benzylidene)-amino]-indan-
2-ol en solution dans l'acétonitrile, tandis que le sulfure
est en solution dans le dichlorométhane, ou respectivement
5 dans l'acétone ou la NMP.

Inversement, l'isomère (+), de configuration *R*, peut être obtenu également dans d'excellentes conditions de sélectivité et de rendement en utilisant comme ligand le 2,4-di-tert-butyl-6-[1-*S*-hydroxyméthyl-2-méthyl-propylimino)-méthyl]-phénol, (1*S*,2*R*)-1-[2-hydroxy-3,5-di-tert-butyl-benzylidene)-amino]-indan-2-ol.

Les énantiomères (-) et (+) du ténatoprazole peuvent être utilisés sous forme de sels, notamment de sel de métal alcalin ou alcalino-terreux, et par exemple sous forme de sel de sodium, de potassium, de lithium, de magnésium ou de calcium. Ces sels peuvent être obtenus à partir de l'énantiomère (-) ou (+) du ténatoprazole préalablement isolé, par réaction de salification suivant une méthode usuelle de la technique, par exemple par action de réactifs minéraux basiques comportant 20 des contre ions alcalins ou alcalino-terreux.

Bien entendu, les énantiomères (-) et (+) peuvent être obtenus sous forme optiquement pure simplement à partir du mélange racémique, par toute méthode de séparation appropriée, et plus particulièrement par une méthode de chromatographie préparative sur colonne, par exemple par chromatographie chirale. Les énantiomères ainsi séparés peuvent être utilisés pour des contrôles. Par "forme optiquement pure" on entend que l'énantiomère (-) est substantiellement exempt d'énantiomère (+) ou n'en comprend que des traces, et inversement. Le cas échéant, une salification par une base est ensuite effectuée dans un solvant approprié, pour former un sel, en particulier un sel de métal alcalin ou alcalino-terreux.

Le principe de la méthode de chromatographie chirale est bien connu et repose sur la différence d'affinité existant 35 entre les énantiomères (+) et (-) et le sélecteur chiral de la

phase stationnaire. Cette méthode permet de séparer les énantiomères avec un bon rendement.

L'énantiomère (-) du ténatoprazole correspond à la (-)-5-méthoxy-2-[(4-méthoxy-3,5-diméthyl-2-pyridyl)méthyl]sulfanyl]imidazo[4,5-b]pyridine, ou (-)-ténatoprazole. Cette forme peut être déterminée par les mesures de rotation optique suivant les techniques usuelles. Ainsi, l'angle de rotation optique du (-)-ténatoprazole est lévogyre dans le diméthylformamide, et son point de fusion est de 130°C (décomposition).

Dans le cas de la séparation chirale du ténatoprazole, le mélange racémique utilisé comme matière de départ peut être obtenu par les procédés connus, par exemple suivant le procédé décrit au brevet EP 254.588. Ainsi, il peut être préparé en traitant par un agent oxydant, tel qu'un acide perbenzoïque, le sulfure correspondant provenant de la condensation d'un thiol et d'une pyridine, de préférence en présence d'une base telle que l'hydroxyde de potassium dans un solvant approprié, par exemple l'éthanol, à chaud.

Les énantiomères (-) et (+) du ténatoprazole, dans le traitement des pathologies indiquées ci-dessous, peuvent être administrés sous les formes usuelles adaptées au mode d'administration choisi, par exemple par voie orale ou parentérale, de préférence par voie orale ou intraveineuse.

On peut utiliser par exemple des formulations de comprimés ou de gélules contenant l'un ou l'autre des énantiomères (-) et (+) du ténatoprazole comme principe actif, ou encore des solutés buvables ou des émulsions ou solutions pour administration parentérale contenant un sel de ténatoprazole avec un support pharmaceutiquement acceptable usuel. Le sel d'énantiomère du ténatoprazole peut être choisi par exemple parmi les sels de sodium, de potassium, de lithium, de magnésium ou de calcium.

Les énantiomères (-) et (+) du ténatoprazole obtenus par le procédé de la présente invention, peuvent être utilisés dans la fabrication de médicaments pour le traitement de

pathologies digestives, en particulier celles où une inhibition de la sécrétion acide doit être intense et prolongée, pour le traitement des symptômes et lésions du reflux gastro-oesophagien, des hémorragies digestives résistant aux autres inhibiteurs de la pompe à protons.

La posologie est déterminée par le praticien en fonction de l'état du patient et de la gravité de l'affection. Elle est généralement comprise entre 10 et 120 mg, de préférence entre 20 et 80 mg, d'enantiomère (-) ou (+) du ténatoprazole par jour.

Des exemples de préparation d'enantiomères sont décrits ci-après afin d'illustrer la présente invention sans en limiter la portée.

Exemple 1

15 Préparation du (S)-(-)-ténatoprazole

Dans un ballon de 5 L, on introduit 10 g de WO₃, 73 g de (DHQD)₂-PYR, 3,5 L de THF et 330 g de 5-méthoxy-2-[[4-méthoxy-3,5-diméthyl-2-pyridyl)méthyl]thio]imidazo[4,5-b]pyridine que l'on maintient sous agitation à une température comprise entre 20 4 et 5°C, et on ajoute 120 mL d'eau oxygénée à 30%. On maintient le milieu réactionnel sous agitation pendant 48 heures, puis on filtre le catalyseur et on dilue le filtrat dans 10 L de dichlorométhane à température ambiante.

La phase organique est lavée à l'eau, puis séchée et concentrée sous pression réduite. On obtient 242 g de l'enantiomère recherché, avec un excès énantiomérique supérieur à 90% (rendement 70%).

On effectue une recristallisation dans le mélange méthanol/eau ou DMF/acétate d'éthyle et on obtient l'enantiomère 30 avec un excès énantiomérique supérieur à 99%. L'excès énantiomérique est déterminé par chromatographie liquide sous haute pression avec une colonne CHIRALPAK AS-H 20 µm (250 x 4,6 mm) à 25°C, l'éluant est l'acetonitrile (1 mL/min) et la détection est effectuée par spectroscopie U.V. à 305 nm. Le

temps de rétention de l'isomère (*S*) - (-) est égal à 7,7 min et celui de l'isomère (*R*) - (+) est égal à 5,2 min.

T_F : 129-130°C

[α]²⁰_D : -186,6 (c 0,1, DMF)

5 Analyse élémentaire :

Eléments	C	H	N	S
théorique	55,48	5,24	16,17	9,26
Observé	55,66	5,22	16,16	9,37

Spectre UV (méthanol-eau) : λ_{max} : 272 nm (ϵ = 6180), 315 nm (ϵ = 24877).

Infra-rouge (KBr) : 3006, 1581, 1436, 1364, 1262, 1026, 1040 et 823 cm⁻¹.

10 RMN ¹H (DMSO d₆, référence : TMS) δ (ppm) : 2,20 (s, 6H), 3,70 (s, 3H), 3,91 (s, 3H), 4,69-4,85 (m, 2H), 6,80 (d, *J* 8,5 Hz, 1H), 7,99 (d, *J* 8,5 Hz, 1 H), 8,16 (s, H), 13,92 (s, 1H).

15 RMN ¹³C (DMSO d₆, référence : TMS) δ (ppm) : 13,2 ; 15,0 ; 56,6 ; 60,8 ; 62,6 ; 107,2 ; 129,5 ; 130,4 ; 131,9 ; 135,1 ; 150,5 ; 151,4 ; 156,9 ; 160,7 ; 163,0 ; 166,6.

Exemple 2

Préparation du (*R*) - (+) - ténatoprazole

On procède comme dans l'Exemple 1 en remplaçant (DHQD)₂-PYR par le (DHQ)₂-PYR, en faisant agir 120 ml d'eau oxygénée sur la même quantité de 5-méthoxy-2-[[[(4-méthoxy-3,5-diméthyl-2-pyridyl)méthyl]thio]imidazo[4,5-b]pyridine que dans l'Exemple 1 et en utilisant le même catalyseur.

On obtient ainsi l'énanthiomère (+) recherché avec un excès énanthiomérique supérieur à 99%, après recristallisation dans le mélange DMF/acétate d'éthyle.

Le pouvoir rotatoire, mesuré au polarimètre, dans le diméthyl formamide est [α]²⁰_D = +186°.

Les constantes physiques et spectroscopiques du (*R*) - (+) - ténatoprazole sont identiques à celles du (*S*) - (-) - ténatoprazole, sauf le pouvoir rotatoire spécifique : [α]²⁰_D : +185,9 (c 0,1, DMF).

Exemple 3

Préparation du (*S*) - (-) - oméprazole (ésoméprazole)

En reprenant les conditions opératoires de l'Exemple 1, et en utilisant le 5-méthoxy-2-[[[(4-méthoxy-3,5-diméthyl-2-pyridyl)méthyl]thio]-1H-benzimidazole à la place de la 5-méthoxy-2-[[[(4-méthoxy-3,5-diméthyl-2-pyridyl)méthyl]thio]imidazo[4,5-b]pyridine, on obtient le produit recherché (ésoméprazole) avec un excès énantiomérique voisin de 90% (rendement 72%).

Le produit obtenu est conforme aux données analytiques disponibles dans la littérature.

Exemple 4

Préparation du (*S*) - (-) - ténatoprazole

Dans un ballon de 5 L, on introduit 3 L de dichlorométhane puis 360 g de 5-méthoxy-2-[[4-méthoxy-3,5-diméthyl]-2-pyridyl)méthyl]thio]imidazo[4,5-b]pyridine. On laisse sous agitation à température ambiante pendant 30 min.

Dans un ballon de 2 L, on introduit successivement 700 mL d'acétonitrile, 5,22 g de 2,4-di-*tert*-butyl-6-[1-*R*-hydroxy-méthyl-2-méthyl-propylimino)-méthyl]-phénol, puis 2,90 g d'acétylacétonate de vanadium. Le mélange est agité, à température ambiante. Après 30 min d'agitation cette solution est additionnée à la précédente.

A ce mélange, sous agitation, on additionne 135 mL d'eau oxygénée à 30% pendant 20 h à température ambiante. Après séparation de la phase aqueuse, la phase organique est lavée deux fois à l'eau, puis séchée et concentrée sous pression réduite. On obtient 283 g de l'énanthiomère recherché, avec un excès énantiomérique supérieur à 80% (rendement 75%). On effectue deux recristallisations successives dans un mélange méthanol/eau ou DMF/acétate d'éthyle et on obtient l'énanthiomère avec un excès énantiomérique supérieur à 99%.

T_F : 127,5°C

[α]²⁰_D : -182 (c 0,1, DMF)

Exemple 5**Préparation du (R)-(+)-ténatoprazole**

On procède comme dans l'exemple 4 en remplaçant le 2,4-di-tert-butyl-6-[1-R-hydroxyméthyl-2-méthyl-propylimino)-méthyl]-phénol par le 2,4-di-tert-butyl-6-[1-S-hydroxyméthyl-2-méthyl-propylimino)-méthyl]-phénol.

On obtient ainsi l'énanthiomère recherché.

$[\alpha]^{20}_D: +185,9$ (c 0,1, DMF).

Exemple 6**Préparation du (S)-(-)-ténatoprazole**

Dans un ballon de 5 L, on introduit 1,2 L de NMP puis 240 g de 5-méthoxy-2-[[4-méthoxy-3,5-diméthyl]-2-pyridyl]-méthyl]thio]imidazo[4,5-b]pyridine. On laisse sous agitation à température ambiante pendant 1h30.

Dans un ballon de 50 mL, on introduit successivement 18 mL de NMP, 2,9 g de (1*R*, 2*S*)-1-[2-hydroxy-3,5-di-tert-butyl-benzylidene)-amino]-indan-2-ol, puis 1,9 g d'acétyl-acétonate de vanadium. Le mélange est agité à température ambiante. Après 1h30 d'agitation cette solution est additionnée au milieu réactionnel.

A ce mélange, sous agitation, on additionne 95 mL d'eau oxygénée à 30% pendant 20 h à température ambiante. On fait précipiter le milieu réactionnel en ajoutant 500 mL d'eau.

Le précipité est récupéré par filtration puis il est repris dans 5 L de chloroforme. La phase organique est lavée deux fois à l'eau, puis séchée et concentrée sous pression réduite. On obtient 126 g de l'énanthiomère recherché, avec un excès énanthiomérique supérieur à 30 % (rendement 50 %). On effectue une succession de recristallisations dans un mélange DMF/acétate d'éthyle et on obtient l'énanthiomère avec un excès énanthiomérique supérieur à 99%.

Exemple 7**Préparation du (S)-(-)-ténatoprazole**

Dans un ballon de 10 L, on introduit 3,7 L d'acétone puis 30 g de 5-méthoxy-2-[[4-méthoxy-3,5-diméthyl]-2-pyridyl]-méthyl]thio]imidazo[4,5-b]pyridine. On laisse sous agitation à température ambiante pendant 30 min.

Dans un ballon de 100 mL, on introduit successivement 30 mL d'acetonitrile, 1,66 g de (1R, 2S)-1-[2-hydroxy-3,5-di-tert-butyl-benzylidene)-amino]-indan-2-ol, puis 1,19 g d'acetylacétionate de vanadium. Le mélange est agité à température ambiante. Après 1h30 d'agitation cette suspension est additionnée au milieu réactionnel.

A ce mélange, sous agitation, on additionne 10 g d'urée-H₂O₂ dissous dans 7 mL d'eau et 50 mL d'acétone sur une durée de 6 heures. Puis on laisse sous agitation pendant 12 heures à température ambiante. On ajoute une solution de métabisulfite de soude puis une solution d'ammoniaque 20% et on concentre l'acétone. On lave avec 100 mL de chloroforme. La phase aqueuse est récupérée puis neutralisée avec de l'acide acétique. On extrait deux fois avec 200 mL de chloroforme. Après séparation de la phase aqueuse, la phase organique est séchée et concentrée sous pression réduite. On obtient 19 g de l'énanthiomère recherché, avec un excès énanthiomérique supérieur à 50 % (rendement 60 %). On effectue une succession de recristallisations dans un mélange DMF/acétate d'éthyle et on obtient l'énanthiomère avec un excès énanthiomérique supérieur à 99%.

Exemple 8**Préparation du (S)-(-)-ténatoprazole**

Dans un ballon de 10 L, on introduit 4 L d'acétone puis 30 g de 5-méthoxy-2-[[4-méthoxy-3,5-diméthyl]-2-pyridyl]-méthyl]thio]imidazo[4,5-b]pyridine. On laisse sous agitation à température ambiante pendant 30 min.

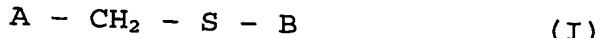
Dans un ballon de 100 mL, on introduit successivement 25 mL d'acetonitrile, 1,66 g de (1R, 2S)-1-[2-hydroxy-3,5-di-

tert-butyl-benzylidene)-amino]-indan-2-ol, puis 1,19 g d'acétylacétonate de vanadium. Le mélange est agité à température ambiante. Après 30 min d'agitation cette suspension est additionnée au milieu réactionnel.

5 A ce mélange, sous agitation, on additionne 30 g de sulfate de sodium puis 10 g d'urée-H₂O₂ dissous dans 7 mL d'eau et 50 mL d'acétone sur une durée de 6 heures. Puis on laisse sous agitation pendant 12 heures à température ambiante. On ajoute une solution de métabisulfite de soude
10 puis une solution d'ammoniaque 20% et on concentre l'acétone. On lave avec 100 mL de chloroforme. La phase aqueuse est récupérée puis neutralisée avec de l'acide acétique. On extrait deux fois avec 200 mL de chloroforme. Après séparation de la phase aqueuse, la phase organique est séchée et
15 concentrée sous pression réduite. On obtient 20,1 g de l'énanthiomère recherché, avec un excès énanthiomérique supérieur à 65 % (rendement 64 %). On effectue une succession de recristallisations dans un mélange DMF/acétate d'éthyle et on obtient l'énanthiomère avec un excès énanthiomérique
20 supérieur à 99%.

REVENDICATIONS

1. Procédé de préparation énantiosélective de dérivés de sulfoxydes ou de leurs sels de base,
caractérisé en ce qu'il consiste à effectuer une oxydation énantiosélective d'un sulfure de formule générale
5 (I) ci-après



dans laquelle A est un noyau pyridyle diversement substitué et B un reste hétérocyclique comportant un noyau benzimidazole ou imidazo-pyridyle,

10 au moyen d'un agent oxydant en présence d'un catalyseur à base de tungstène ou de vanadium et d'un ligand chiral, suivie le cas échéant d'une salification par une base, pour obtenir le sulfoxyde $A - \text{CH}_2 - \text{SO} - \text{B}$ (Ia).

2. Procédé selon la revendication 1, caractérisé en ce que, dans la formule générale (I), A représente un groupe pyridyle ou un groupe pyridyle portant un ou plusieurs substituants choisis parmi les groupes alkyle linéaire ou ramifié de 1 à 6 atomes de carbone, alcoxy linéaire ou ramifié de 1 à 6 atomes de carbone, méthyle ou éthyle substitué par un 15 ou plusieurs atomes d'halogène, amino, alkylamino ou dialkylamino où la partie alkyle, linéaire ou ramifiée, comporte 1 à 5 atomes de carbone ; B représente un hétérocycle choisi parmi les groupes benzimidazole ou imidazo-[4,5-b]-pyridyle, substitués le cas échéant par un ou plusieurs 20 groupes alkyle linéaire ou ramifié de 1 à 6 atomes de carbone, alcoxy linéaire ou ramifié de 1 à 6 atomes de carbone, 25 méthoxy ou trihalogénométhyle.

3. Procédé selon la revendication 2, caractérisé en ce que les groupes A et B sont substitués sur un ou plusieurs carbones par un groupe méthyle, éthyle, méthoxy ou trihalogénométhyle.
30

4. Procédé selon la revendication 3, caractérisé en ce que A est un groupe 2-pyridyle substitué par un ou plusieurs groupes méthyle, éthyle, méthoxy ou trifluorométhyle.

5. Procédé selon l'une quelconque des revendications 3 et 4, caractérisé en ce que A est un groupe 4-méthoxy-3,5-diméthyl-2-pyridyle et B est un groupe 5-méthoxy-1H-benzimidazolyle ou 5-méthoxy-imidazo-[4,5-b]-pyridyle.

5 6. Procédé selon l'une quelconque des revendications précédentes, caractérisé en ce que l'énanthiomère obtenu est salifié par action de réactifs minéraux basiques comportant des contre ions alcalins ou alcalino-terreux.

10 7. Procédé selon la revendication 6, caractérisé en ce que le sel est un sel de sodium, de potassium, de lithium, de magnésium ou de calcium.

8. Procédé selon l'une quelconque des revendications 1 à 7, caractérisé en ce que l'oxydant est un peroxyde ou un hydroperoxyde.

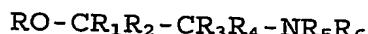
15 9. Procédé selon la revendication 8, caractérisé en ce que l'oxydant est l'eau oxygénée, l'urée-H₂O₂ (UHP) ou l'hydroperoxyde de cumène ou de tertiobutyle.

10. Procédé selon l'une quelconque des revendications 1 à 9, caractérisé en ce que le catalyseur est un complexe 20 d'oxo-vanadium (V) ou un dérivé de tungstène.

11. Procédé selon la revendication 10, caractérisé en ce que le complexe ou le dérivé est préparé à partir du trioxyde de tungstène, de l'acétylacétonate de vanadium ou du sulfate de vanadium.

25 12. Procédé selon l'une quelconque des revendications 1 à 11, caractérisé en ce que le catalyseur est à base de vanadium et le ligand est tridenté.

13. Procédé selon l'une quelconque des revendications 1 à 12, caractérisé en ce que le ligand est représenté par la 30 formule générale (II) suivante :



où R est un atome d'hydrogène ou un groupe alkyle linéaire ou ramifié de 1 à 6 atomes de carbone ou un groupe aryle ou hétéroaryle ;

35 R₁ à R₄, identiques ou différents, représentent un groupe alkyle linéaire ou ramifié de 1 à 6 atomes de carbone pouvant

éventuellement être interrompu par un hétéroatome tel que le soufre, l'azote et l'oxygène et/ou être substitué par un groupe amino ; un groupe aryle ; un groupe arylalkyle ; un groupe alcoxycarbonyle ; un groupe hétéroaryle ou un hétérocycle ; un groupe hétéroarylalkyle ou un groupe hétérocyclalkyle, avec la réserve que R₁ n'est pas identique à R₂ et/ou R₃ n'est pas identique à R₄, de telle sorte que le ligand possède un ou deux centres d'asymétrie ;

R₁ et R₂ peuvent représenter ensemble une fonction carbonyle C=O ;

R₁ et R₃, ou R₂ et R₄, peuvent former ensemble un cycle carboné de 5 ou 6 atomes de carbone ou un système bicyclique à 9 ou 10 atomes de carbone dont l'un des cycles peut être aromatique ; R₄ et R₅ peuvent former avec l'atome d'azote, un hétérocycle à 5 ou 6 chaînons ;

R₅ et R₆, identiques ou différents, représentent un groupe alkyle linéaire ou ramifié de 1 à 6 atomes de carbone ou un cycle carboné comportant 5 ou 6 chaînons, ou forment un hétérocycle avec l'atome d'azote auquel ils sont rattachés, ou

R₅ et R₆ représentent ensemble avec l'azote une double liaison -N=CHAR où Ar est un groupe aryle pouvant comporter de 1 à 3 substituants, portant de préférence un groupe hydroxyle.

14. Procédé selon la revendication 13, caractérisé en ce que Ar est un groupe 2'-hydroxyphényle éventuellement substitué sur le groupe aryle.

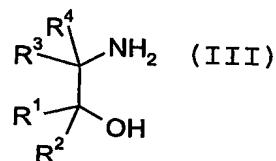
15. Procédé selon la revendication 13 ou 14, caractérisé en ce que R₁ et R₃, ou R₂ et R₄, représentent un atome d'hydrogène, tandis que R₂ et R₄, ou R₁ et R₃, respectivement, sont, indépendamment les uns des autres, des groupes alkyle linéaire ou ramifié de 1 à 6 atomes de carbone, un groupe aryle ou forment ensemble un cycle carboné de 5 ou 6 atomes de carbone ou un système bicyclique à 9 ou 10 atomes de carbone dont l'un des cycles peut être aromatique.

16. Procédé selon l'une quelconque des revendications 13 à 15, caractérisé en ce que le groupe aryle est choisi parmi le groupe phényle, le groupe naphtyle, le groupe tétra-

hydronaphthyle, le groupe indanyle et le groupe binaphtyle, ce groupe aryle pouvant être substitué par 1 à 3 substituants choisis indépendamment les uns des autres parmi un groupe hydroxyle, un groupe alkyle linéaire ou ramifié comportant de 5 1 à 4 atomes de carbone, un groupe nitro, un groupe (C_1-C_4)alcoxy et un atome d'halogène.

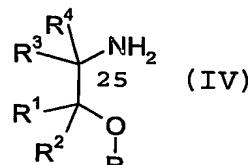
17. Procédé selon l'une quelconque des revendications 13 à 16, caractérisé en ce que le ligand de formule (II) est dérivé alternativement:

10 - d'un amino-alcool de formule (III)



dans laquelle R_1 , R_2 , R_3 et R_4 sont tels que définis dans l'une 20 quelconque des revendications 13 à 16,

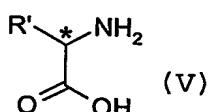
- d'un amino-éther de formule (IV)



30

dans laquelle R , R_1 , R_2 , R_3 et R_4 sont tels que définis dans l'une quelconque des revendications 13 à 16,

- d'un acide aminé de formule (V)

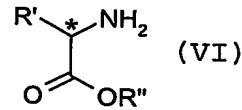


40

dans laquelle R' prend la définition de R_3 ou R_4 selon l'une quelconque des revendications 13 à 16 ou,

- d'un amino-ester de formule (VI)

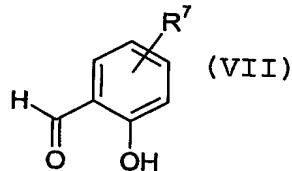
45



50 dans laquelle R' prend la définition de R_3 ou R_4 selon l'une quelconque des revendications 13 à 16 et R'' prend la définition de R selon l'une quelconque des revendications 13 à 16.

18. Procédé selon la revendication 17, caractérisé en ce que l'amino-alcool de formule (III) est choisi parmi le L- ou D-valinol, le R-tert-leucinol, le S-tert-leucinol et le (1S,2R)-(-)- ou (1R,2S)-(+) -1-amino-2-indanol et en ce que 5 l'acide aminé de formule (V) est choisi parmi la L-valine ou D-valine, la L-phénylalanine ou D-phénylalanine, la L-méthionine ou D-méthionine, la L-histidine ou D-histidine, la L-lysine ou D-lysine.

19. Procédé selon l'une quelconque des revendications 13 10 à 18, caractérisé en ce que le ligand de formule (II) est obtenu en faisant réagir un amino-alcool, un amino-éther, un acide aminé ou un amino-ester respectivement de formule (III), (IV), (V) et (VI) telle que définie aux revendications 17 ou 15 18 avec un aldéhyde de l'acide salicylique, de formule (VII)



dans laquelle R₇ représente 1 à 2 substituants choisis indépendamment les uns des autres parmi un groupe hydroxyle, 25 un groupe alkyle linéaire ou ramifié comportant de 1 à 4 atomes de carbone, un groupe nitro, un groupe (C₁-C₄)alcoxy et un atome d'halogène.

20. Procédé selon l'une quelconque des revendications 13 30 à 19, caractérisé en ce qu'on utilise, un catalyseur préparé à partir de l'acétylacétonate de vanadium et un ligand dérivé d'un amino-alcool ou d'un amino-éther respectivement de formule (III) ou (IV) définie à la revendication 17 ou 18.

21. Procédé selon la revendication 20, caractérisé en ce 35 que le ligand de formule (II) est dérivé d'un amino-alcool de formule (III) telle que définie à la revendication 17, pour lesquels

R₅ et R₆ représentent ensemble avec l'azote une double liaison -N=CHAR où Ar est un groupe aryle comportant de 1 à 3 40 substituants et au moins un groupe hydroxyle, Ar étant de préférence un groupe phényle,

R₁ et R₃, ou R₂ et R₄, représentent un atome d'hydrogène, tandis que R₂ et R₄, ou R₁ et R₃, respectivement, sont, indépendamment les uns des autres, des groupes alkyle linéaire ou ramifié de 1 à 6 atomes de carbone, de préférence un groupe 5 tert-butyle ou forment ensemble un cycle carboné de 5 ou 6 atomes de carbone ou un système bicyclique à 9 ou 10 atomes de carbone dont l'un des cycles peut être aromatique, de préférence l'indanyle.

22. Procédé selon l'une quelconque des revendications 10 à 19, caractérisé en ce qu'on utilise un catalyseur préparé à partir de sulfate de vanadium et un ligand dérivé d'un acide aminé ou d'un amino-ester respectivement de formule (V) ou (VI) telle que définie à la revendication 17 ou 18.

23. Procédé selon l'une quelconque des revendications 15 à 21, caractérisé en ce que le ligand est le 2,4-di-tert-butyl-6-[1-R-hydroxyméthyl-2-méthyl-propylimino]-méthyl]-phénol, le 2,4-di-tert-butyl-6-[1-S-hydroxyméthyl-2-méthyl-propylimino]-méthyl]-phénol, le (1R, 2S)-1-[2-hydroxy-3,5-di-tert-butyl-benzylidene]-amino]-indan-2-ol ou le (1S, 2R)-1-[2-hydroxy-3,5-di-tert-butyl-benzylidene]-amino]-indan-2-ol.

24. Procédé selon la revendication 23, caractérisé en ce que le ligand est en solution dans l'acétonitrile.

25. Procédé selon la revendication 23 ou 24, caractérisé en ce que l'on effectue une oxydation énantiosélective de la 5-méthoxy-2-[[[(4-méthoxy-3,5-diméthyl-2-pyridyl)méthyl]thio]-imidazo[4,5-b]pyridine pour obtenir la (-)-5-méthoxy-2-[[[(4-méthoxy-3,5-diméthyl-2-pyridyl)méthyl]sulfinyl]imidazo[4,5-b]-pyridine en utilisant un catalyseur à base de vanadium associé à un ligand constitué par le 2,4-di-tert-butyl-6-[1-R-hydroxy-méthyl-2-méthyl-propylimino]-méthyl]-phénol ou le (1R, 2S)-1-[2-hydroxy-3,5-di-tert-butyl-benzylidene]-amino]-indan-2-ol en solution dans l'acétonitrile, tandis que le sulfure est en solution dans le dichlorométhane, ou respectivement dans l'acétone ou la N-méthylpyrrolidinone.

35. Procédé selon l'une quelconque des revendications 10 ou 11, caractérisé en ce que le catalyseur est un dérivé de

tungstène et le ligand est le 2,5-diphényl-4,6-pyridinyl diéther d'hydroquinine $(DHQ)_2$ -PYR ou le 2,5-diphényl-4,6-pyridinyl diéther d'hydroquinidine $(DHQD)_2$ -PYR.

27. Procédé selon la revendication 26, caractérisé en ce que l'on effectue une oxydation énantiosélective de la 5-méthoxy-2-[[$(4$ -méthoxy-3,5-diméthyl-2-pyridyl)méthyl]thio]-imidazo[4,5-b]pyridine par l'eau oxygénée en présence de trioxyde de tungstène et de $(DHQD)_2$ -PYR pour obtenir la (-)-5-méthoxy-2-[[$(4$ -méthoxy-3,5-diméthyl-2-pyridyl)méthyl]sulfanyl]imidazo[4,5-b]pyridine.

28. Procédé selon l'une quelconque des revendications précédentes, caractérisé en ce que la réaction d'oxydation est effectuée dans un solvant, en milieu neutre ou faiblement basique.

29. Procédé selon la revendication 28, caractérisé en ce que le solvant est un mélange de solvants constitués d'un solvant spécifique du sulfure et d'un solvant spécifique du ligand choisis dans le groupe constitué par le méthanol, le tétrahydrofurane, le dichlorométhane, l'acetonitrile, le toluène, l'acétone, le chloroforme, le diméthylformamide et la N-méthylpyrrolidinone, isolément ou en mélange, et la base est une amine tertiaire choisie parmi la pyridine, la di-isopropyléthylamine et la triéthylamine.